



Title	心臓血管手術後の心房細動（POAF）における心外膜脂肪組織の質的変化が及ぼす影響の検討〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	夏井, 宏征
Description	配架番号 : 2844
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15910号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92161
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NATSUI_Hiroyuki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 夏井 宏征

主査 教授 小林 弘一
審査担当者 副査 教授 村上 正晃
副査 教授 氏家 英之

学 位 論 文 題 名

心臓血管手術後の心房細動（POAF）における心外膜脂肪組織の質的変化が及ぼす影響の検討
(Influence of qualitative alteration of epicardial adipose tissue on postoperative atrial fibrillation in patients
after cardiovascular surgery)

申請者は、心臓血管手術後の心房細動（POAF）における心外膜脂肪組織の質的変化が及ぼす影響に関する研究について発表した。

審査にあたり、まず副査の村上教授より EAT における炎症性サイトカインの分泌はマクロファージあるいは脂肪細胞自体から分泌されているかの質問があった。これに対し申請者は、脂肪組織における炎症の初期段階においては脂肪細胞自体からの分泌と脂肪組織に常在しているマクロファージなどの免疫細胞から分泌され、次第にマクロファージや細胞障害性 T 細胞などが脂肪組織に浸潤が増え、これらの免疫細胞からの炎症性サイトカインの分泌が主体になると回答した。

続いて、本研究で採取した EAT 検体の組織学的に免疫細胞の浸潤は確認できたかと質問があり、申請者は EAT 検体は心筋側ではなく心外膜側よりの EAT 組織であり、組織学的評価において脂肪組織に存在する免疫細胞はごく僅かであり、全ての症例における免疫細胞浸潤の程度を比較することは困難と予想されるため本研究では免疫細胞浸潤の程度の比較は行わなかったと回答した。この回答に続き、本研究で調べた炎症性サイトカインなどの分泌物および遺伝子発現は脂肪細胞からの分泌あるいは脂肪細胞の遺伝子発現を調べているという認識で良いかという質問があった。申請者は、本研究においては培養上清中のタンパク質濃度や遺伝子発現はどの細胞由来ということとは断定できないが、採取された検体が脂肪細胞優位であることを考慮すると、多くは脂肪細胞からの分泌あるいは脂肪細胞の遺伝子発現を捉えている可能性が高いと回答した。続いて、3 群比較における脂肪細胞面積の大きさの閾値についてどの様に決めたのか、一般的に EAT の脂肪細胞の大きさについて質問があり、申請者は一般的に、脂肪細胞の大きさは報告により異なるが、3000 から 5000 μm^2 程度の大きさとする報告が多く、本研究における脂肪細胞 3000 μm^2 という閾値の設定は、TNF 遺伝子発現と脂肪細胞面積の分布図を参照に設定したと回答した。さらに、3 群比較を TNF α の遺伝子発現量ではなくタンパク質濃度で分類を行なったかと質問があり、申請者は、TNF α タンパク質濃度は殆どの症例において測定キットの検出感度未満であり、このような結果になった原因としては EAT 検体は殆どが脂肪細胞で構成されており、TNF α の分泌の主体と考えられている免疫細胞が殆ど含まれていなかった事が原因の可能性があると回答した。

次に、副査の氏家教授から学位論文の要旨と本文に記載されている内容について、今回の発表と異なる箇所、加筆すべき箇所、また一部の表を図に変更した方が理解しやすいと指摘があり、適宜修正するよう提案があった。続いて、3 群比較においてグループ 3 のみ血清中性脂肪が高値

であったが、脂肪細胞が大きい事と関係がないのか、またこれが POAF の発症に影響していないかとの質問があった。申請者は一般的に脂肪細胞が大きい場合は脂肪酸代謝障害により血清中性脂肪値は上昇する可能性があるが、中性脂肪の値あるいは高中性脂肪血症が POAF 発生と関与している既報はなく、本研究においてもその様な解析は行なっていなかったと回答した。この申請者の回答に対し、氏家教授は交絡因子となる可能性があるため検討する様に提言した。続いて、3 群比較において、殆どの項目において患者背景に差がなかったが、脂肪組織の炎症の程度について差があった原因として何かが考えられるかとの質問があり、申請者は本研究において脂肪組織における炎症の程度に差があった原因については、グループ 2 およびグループ 3 において冠動脈疾患の有病率が高かった事が原因の一つとして考えられると回答した。さらに申請者はグループ 2 と 3 において炎症関連遺伝子の発現に差が生じた事について、本研究で調べた遺伝子においては、2 群における差が得られなかった可能性があり、より詳細な遺伝子発現の解析やさらに上流で起こっている変化について調べる必要があると回答した。また氏家教授から、RNA sequence による網羅的な遺伝子解析が病態を理解する上で有用な可能性があるとの提案があった。

最後に、主査の小林教授より、まず基礎論文の記載内容および表現方法について改善の余地があると指摘があった。続いて、EAT 量と腹部内臓脂肪量の測定や BMI による補正は行わなかったかと質問があり、申請者は体表面積で補正した EAT 量と POAF との関連については検討したが、有意な結果は得られなかったと回答した。続いて、BMI あるいは腹部内臓脂肪の量と比して EAT 量が多い症例が、POAF 発症や EAT における炎症など関連しているのではないかと質問があったが、腹部内臓脂肪と EAT 量については正相関しているという既報があるが、本研究においては全ての症例で術前に腹部 CT を撮像することは困難であったため、他の内臓脂肪量との関係性については評価困難であったと回答した。続いて、これまでの EAT と POAF の発症を体系的に調べた先行研究と比較して、本研究で新たに得られた知見は何かとの質問に対して、申請者は開胸開心術を受ける非肥満患者における EAT の特徴について、ミトコンドリア呼吸能など、EAT の質的側面について包括的評価を行ったという点について新規性があると言えるかと回答した。続いて、3 群間の比較における TNF 遺伝子発現量と脂肪細胞面積による分類に用いた閾値の決定方法についての質問に対しては、それぞれの因子の散布図を参考に視覚的に分かりやすく、症例を分類しやすい数値をカットオフ値として自ら設定した。この理由として、設定したカットオフ値自体にはそれほど大きな意味はなく、POAF 発症を説明する特徴量の傾向を掴むという観点において、前症例を単純明快に分類可能と考えたため、と回答した。さらに、3 つの因子による分類や、他の因子による分類は行わなかったかと質問があったが、申請者は症例数や POAF 発症数を考慮すると 3 因子による分類は不適当であると判断し、説明変数を 2 つに絞って解析を行ったと回答した。また、多変量ロジスティック回帰分析における説明変数のうち本研究で測定した EAT の特徴量について様々な 2 つの因子の組み合わせで解析を行ったが、ROC 曲線における C 統計量を比較して、最も POAF 発症を説明する因子が TNF 遺伝子発現量と平均脂肪細胞面積であったことから、これらの因子による分類が妥当と判断したと回答を付け加えた。最後に、脂肪組織における炎症による脂肪細胞の分化障害および脂肪滴形成障害について、脂肪細胞の分化障害の英語表現において、“impaired differentiation”という表記が正しいかについて、申請者は参考文献における表現を参考として、あえて表現を変えずに提示したが、細胞分化という観点から表現が必ずしも正しいかという質問に対して、既報を参考として実際に細胞の分化が障害されているか改めて確認し、必要があれば訂正させていただきたいと回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。